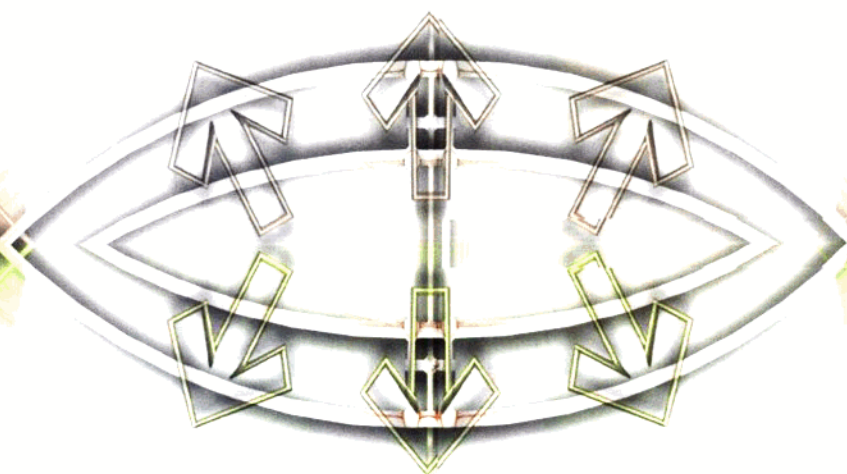


# 执业药师继续教育

## 培训教材 (一)

浙江省执业药师协会组织编写



浙江科学技术出版社

# 前 言

2006年10月12日,国家食品药品监督管理局印发了《2006~2010年全国执业药师继续教育指导大纲》(以下简称《大纲》)。《大纲》针对执业药师队伍的学历层次和专业结构制订了药学20门、中药学20门的课程体系,目的是“按照缺什么补什么的原则,引导执业药师不断完善知识结构,强化药学服务理念”,使我国执业药师队伍逐步达到世界卫生组织(WHO)和国际药学联合会(FIP)提出的“七星药剂师”的角色要求。

为了帮助执业药师在4年有限的继续教育课时内,较好地完成《大纲》中规定的专业基础和专业课,浙江省执业药师协会组织专家按《大纲》要求编写了一套《执业药师继续教育培训教材》,共4册。本书为第一分册,内容包括:生理学、医药伦理学、生物化学与分子生物学、中医学基础、中药治疗学、诊断学基础。

本书作为执业药师培训和考试的辅导教材,对于参加执业药师继续教育培训的学员,具有重要的参考价值。同时,也可以作为从业人员的参考读物。

由于编写时间紧急,书中若有不妥之处,请广大读者批评指正,以便在再版时予以修订。

编 者

2007年5月

# 目 录

## 第一篇 生理学

|                       |      |
|-----------------------|------|
| 第一章 绪论                | (1)  |
| 第二章 细胞的基本功能           | (3)  |
| 第一节 细胞膜的基本结构和跨膜物质转运功能 | (3)  |
| 第二节 细胞的跨膜信号转导功能       | (5)  |
| 第三节 细胞的跨膜电变化          | (6)  |
| 第四节 肌细胞的收缩功能          | (8)  |
| 第三章 血液                | (10) |
| 第一节 血液的组成和理化特性        | (10) |
| 第二节 血细胞生理             | (11) |
| 第三节 血液凝固与抗凝           | (12) |
| 第四节 血型与输血原则           | (14) |
| 第四章 血液循环              | (15) |
| 第一节 心脏的泵血功能           | (15) |
| 第二节 心肌的生物电现象          | (17) |
| 第三节 心肌的生理特征           | (18) |
| 第四节 心血管活动的调节          | (20) |
| 第五章 呼吸生理              | (22) |
| 第一节 肺通气               | (22) |
| 第二节 呼吸运动的调节           | (23) |
| 第六章 能量代谢和体温           | (25) |
| 第一节 能量代谢              | (25) |
| 第二节 体温及其调节            | (27) |
| 第七章 尿的生成与排出           | (30) |
| 第一节 肾脏的机能和解剖          | (30) |
| 第二节 尿的生成              | (32) |
| 第三节 尿生成的调节            | (34) |
| 第四节 肾功能的评价            | (35) |
| 第五节 排尿                | (35) |
| 第八章 感觉器官的功能           | (36) |
| 第一节 感受器、感觉器官的定义和分类    | (36) |
| 第二节 感受器的一般生理特征        | (36) |

|                       |      |
|-----------------------|------|
| 第九章 神经系统 .....        | (39) |
| 第一节 神经元和神经纤维 .....    | (39) |
| 第二节 神经元间相互作用的方式 ..... | (40) |
| 第三节 神经活动的规律 .....     | (42) |
| 第十章 内分泌 .....         | (45) |
| 第一节 激素的分类 .....       | (45) |
| 第二节 激素作用的一般特性 .....   | (46) |
| 第三节 激素作用的机制 .....     | (47) |
| 第四节 激素分泌的调节 .....     | (48) |

## 第二篇 医药伦理学

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| 第一章 医药职业道德和医药伦理学基础 .....        | (49) |
| 第一节 职业道德和医药职业道德 .....           | (49) |
| 第二节 医药伦理学的基本理论 .....            | (52) |
| 第二章 医药伦理学的基本原则、规范和范畴 .....      | (54) |
| 第一节 医药伦理学的基本原则 .....            | (54) |
| 第二节 医药伦理学的基本规范 .....            | (56) |
| 第三节 医药伦理学的职业道德范畴 .....          | (58) |
| 第四节 医药伦理学的道德责任 .....            | (59) |
| 第三章 医药伦理评价和医药道德修养 .....         | (61) |
| 第一节 医药道德评价的依据和标准 .....          | (61) |
| 第二节 医药道德修养 .....                | (63) |
| 第四章 市场经济条件下药学人员的道德准则 .....      | (66) |
| 第一节 市场经济与伦理精神 .....             | (66) |
| 第二节 市场经济条件下药学人员的道德准则 .....      | (68) |
| 第五章 中国执业药师的职业道德准则 .....         | (75) |
| 第一节 执业药师与患者间的伦理关系 .....         | (75) |
| 第二节 我国的执业药师职业道德准则及规范 .....      | (76) |
| 第三节 国外执业药师的职业道德 .....           | (80) |
| 第六章 药物临床试验和医药卫生资源分配中的医药伦理 ..... | (84) |
| 第一节 药物临床试验中的伦理难题和伦理原则 .....     | (84) |
| 第二节 医药卫生资源分配的医药伦理原则 .....       | (88) |
| 第七章 医药伦理学的历史与发展 .....           | (90) |
| 第一节 中国医药伦理学的优良传统 .....          | (90) |
| 第二节 国外医药伦理学的历史与发展 .....         | (92) |
| 第三节 国内外公认的医药伦理规范 .....          | (93) |

## 第三篇 生物化学与分子生物学

|                              |      |
|------------------------------|------|
| 第一章 蛋白质、酶的结构与功能及常用纯化方法 ..... | (97) |
| 第一节 蛋白质的结构与功能 .....          | (97) |

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| 第二节 酶                 | (100) |
| 第三节 蛋白质及酶的分离纯化        | (105) |
| 第二章 核酸                | (107) |
| 第一节 核酸的种类与分布          | (107) |
| 第二节 核酸的化学组成           | (108) |
| 第三节 脱氧核糖核酸的结构和功能      | (111) |
| 第四节 核糖核酸的结构和功能        | (114) |
| 第五节 核酸的理化性质及其应用       | (117) |
| 第三章 脂类                | (123) |
| 第一节 脂肪的降解             | (123) |
| 第二节 脂肪的生物合成           | (127) |
| 第三节 甘油磷脂的降解与生物合成      | (131) |
| 第四节 脂类代谢与糖代谢的关系       | (132) |
| 第四章 DNA、RNA 及蛋白质的生物合成 | (133) |
| 第一节 DNA 的合成           | (133) |
| 第二节 转录                | (135) |
| 第三节 翻译-蛋白质的合成过程       | (139) |

## 第四篇 中医学基础

|                    |       |
|--------------------|-------|
| 第一章 中医学的基本特点       | (142) |
| 第一节 整体观念           | (142) |
| 第二节 辨证论治           | (144) |
| 第三节 辨病论治           | (146) |
| 第二章 脏腑             | (149) |
| 第一节 五脏             | (149) |
| 第二节 六腑             | (156) |
| 第三节 奇恒之腑           | (158) |
| 第三章 气、血、津液         | (159) |
| 第一节 气              | (159) |
| 第二节 血              | (161) |
| 第三节 津液             | (162) |
| 第四节 气、血、津液之间的相互关系  | (163) |
| 第四章 体质             | (166) |
| 第一节 体质的基本概念        | (166) |
| 第二节 体质的形成          | (166) |
| 第三节 体质的分类          | (167) |
| 第四节 体质学说对合理用药的指导作用 | (168) |
| 第五章 辨证             | (170) |
| 第一节 八纲辨证           | (170) |
| 第二节 脏腑辨证           | (173) |

|                |       |
|----------------|-------|
| 第三节 气血津液辨证     | (178) |
| 第四节 卫气营血辨证     | (180) |
| 第六章 预防治则       | (182) |
| 第一节 预防         | (182) |
| 第二节 治则         | (184) |
| 第七章 中医药现代研究    | (187) |
| 第一节 中医基础理论现代研究 | (187) |
| 第二节 中药现代研究     | (189) |

## 第五篇 中药治疗学

|                                          |       |
|------------------------------------------|-------|
| 第一章 中药治疗学基本理论与基本知识                       | (193) |
| 第一节 中药治疗学的概念、任务及发展概况,药动学在中药治疗学中的意义       | (193) |
| 第二节 辨证与个性化给药依据与原则                        | (195) |
| 第三节 中药治疗原则、基本方法                          | (196) |
| 第四节 特殊人群用药特点及中药使用原则                      | (200) |
| 第五节 中药上市后疗效与安全性再评价标准、原则、要点               | (203) |
| 第六节 药物经济学与药物流行病学的基本概念                    | (205) |
| 第七节 药物首次剂量的选择及中药体内代谢效应动力学特点              | (206) |
| 第二章 中药治疗学基本技能                            | (208) |
| 第一节 各系统常见疾病中药用药规律、给药原则及给药方案建立            | (208) |
| 第二节 感染性疾病、精神神经类疾病、代谢性疾病的中药治疗及中西药合用中的注意事项 | (225) |
| 第三节 中药治疗效果与给药方案评价                        | (235) |
| 第四节 中药合理用药基本要素                           | (236) |

## 第六篇 诊断学基础

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| 第一章 常见症状学             | (239) |
| 第一节 发热                | (239) |
| 第二节 水肿                | (240) |
| 第三节 皮肤黏膜出血            | (241) |
| 第四节 咯血                | (241) |
| 第五节 呕血                | (242) |
| 第六节 便血                | (243) |
| 第七节 腹痛                | (244) |
| 第八节 黄疸                | (246) |
| 第九节 血尿                | (247) |
| 第十节 头痛                | (248) |
| 第十一节 意识障碍             | (249) |
| 第二章 一般检查内容发生异常改变的临床意义 | (251) |

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 第一节 一般检查                  | (251) |
| 第二节 皮肤                    | (253) |
| 第三节 淋巴结                   | (253) |
| 第三章 视诊、触诊、叩诊、听诊的应用        | (255) |
| 第四章 腹部检查常见体征的发生机制、特点及临床意义 | (259) |
| 第一节 腹部视诊                  | (259) |
| 第二节 触诊                    | (259) |
| 第三节 叩诊                    | (260) |
| 第四节 听诊                    | (260) |
| 第五章 神经系统检查                | (261) |
| 第一节 颅神经检查                 | (261) |
| 第二节 运动功能检查                | (263) |
| 第三节 感觉功能检查                | (263) |
| 第四节 神经反射检查                | (264) |
| 第五节 自主神经功能检查              | (265) |
| 第六章 问诊                    | (266) |
| 第一节 问诊内容                  | (266) |
| 第二节 问诊的方法                 | (268) |
| 第三节 问诊注意事项                | (269) |
| 第七章 体格检查基本方法              | (271) |
| 第一节 视诊                    | (271) |
| 第二节 触诊                    | (271) |
| 第三节 叩诊                    | (272) |
| 第四节 听诊                    | (273) |
| 第五节 嗅诊                    | (274) |
| 第八章 一般检查                  | (275) |
| 第九章 胸廓及肺部检查               | (279) |
| 第一节 胸部体表标志及分区             | (279) |
| 第二节 胸廓检查                  | (280) |
| 第三节 肺部检查                  | (280) |
| 第十章 动脉血压的测量及其临床意义         | (288) |

# 第一章 绪 论

## 一、生理学的任务

生理学主要研究人体各系统的器官和细胞的正常活动规律,即呼吸、消化、循环、肌肉运动等生命活动的发生机制、相互关系以及内外环境的各种变化对这些生命活动的影响。

## 二、生理学研究的三个水平

### (一) 细胞和分子水平

研究构成某器官各种细胞的生理特性和构成细胞的各个分子,特别是生物大分子的物理学和化学特性。

### (二) 器官和系统水平

着重阐明器官或系统的功能、它在机体中所起的作用、它的功能活动的内在机制,以及调控其活动的各种影响因素。例如消化系统如何从食物中获取营养物质。

### (三) 整体水平

以完整的机体为研究对象,观察和分析在各种生理条件下不同的器官、系统之间互相联系、互相协调的规律。

上述三个水平的研究互相联系和补充,不可分割。

## 三、内环境和稳态

体液占体重的 60%,分为细胞内液(2/3)与细胞外液(1/3),后者包括血浆、组织液、房水、脑脊液及淋巴液等。细胞直接生活的液体环境即细胞外液称为内环境(internal environment)。为维持细胞正常的生理功能,机体通过复杂的调节机制保持内环境中的各项物理、化学因素的相对稳定(如  $O_2$  和  $CO_2$  分压、渗透压、pH 等),称为内环境稳态(homeostasis)。

## 四、生理功能的调节

### (一) 神经调节

神经调节是指通过神经系统的活动,对机体的组织、器官、系统所进行的调节。基本过程是反射,结构基础是反射弧,包括感受器、传入神经纤维、神经中枢、传出神经纤维和效应器五个部分。特点:是人体机能调节的主要方式,调节迅速,作用准确,作用时间短暂

和表现自动化。

## (二) 体液调节

由机体内分泌腺和内分泌细胞分泌的某些特殊化学物质,经体液运输到全身组织细胞,发挥其生理活动调节的功能,即体液调节。特点:反应速度慢,调节不够精确,作用时间持久,作用范围广。

## (三) 自身调节

机体许多组织细胞在不依赖于神经、体液因素作用下,自身对周围环境的变化发生的适应性反应,即自身调节。特点:只在受刺激的局部发生作用,其调节幅度小,灵敏度低。

# 五、体内的控制系统

人体生理功能的各种调节形式可以用工程技术领域的自动控制理论加以解释。基本组成:控制部分、受控部分和监测装置。分为:反馈控制系统、非反馈控制系统和前馈控制系统。

反馈控制系统指在控制部分和非控制部分之间存在着双向信息联系,即控制部分发出控制信号支配受控部分的活动,同时受控部分的功能状态经监测装置检测后发出反馈信号改变控制部分的活动。受控部分发出反馈信号影响控制部分活动的过程称为反馈(feedback),分为负反馈与正反馈,比较见表 1-1:

表 1-1 负反馈与正反馈比较

|    | 负反馈控制系统             | 正反馈控制系统                              |
|----|---------------------|--------------------------------------|
| 比例 | 大多数情况下的控制机制         | 少数情况下的控制机制                           |
| 定义 | 反馈信号作用的结果是减弱控制部分的活动 | 反馈信号作用的结果是增强控制部分的活动                  |
| 作用 | 在于使机体的某项生理功能保持稳定    | 在于使机体的某项生理功能在同一方向上不断加强,以致使这一功能得以迅速完成 |
| 举例 | ①减压反射;②动脉压感受性反射     | ①排尿反射、排便反射;②血液凝固过程                   |

非自动控制系统是指在控制部分和受控部分之间只存在单向联系,即只有控制部分向受控部分发出控制信息。

前馈控制系统是指在干扰信号作用于受控部分,引起其功能改变之前,监测装置提前检测到干扰信号并发出信号作用于控制部分,及时调整控制部分发出的信号以对抗干扰信号对受控部分的影响,从而保持受控部分功能状态的稳定。

## 第二章 细胞的基本功能

### 第一节 细胞膜的基本结构和跨膜物质转运功能

#### 一、细胞膜的化学组成和分子结构

细胞膜(cell membrane)是将细胞内容物和周围环境分隔开的一层薄膜,也称为质膜(plasma membrane)。电子显微镜观察分为三层:在膜的内外两侧各有一层厚约 2.5 nm 的电子致密带,中间夹有一层厚约 2.5 nm 的透明带,总厚度为 7.5 nm 左右。各种膜性结构的化学分析表明,膜主要由脂质、蛋白质和糖类等物质组成。这一基本的膜结构特点被描述为:以液态的脂质双分子层为骨架,其中镶嵌有具有不同分子结构,因而也具有不同生理功能的蛋白质。

细胞膜的脂质以磷脂类为主,其次为胆固醇,还有少量鞘磷脂类物质。脂质以双分子层形式包被在细胞表面。每个磷脂分子中由亲水性的磷酸和碱基构成头部,都朝向膜的内表面或外表面,而由疏水性的脂酸烃链构成的两条长长的尾部则在膜内部两两相对。由于脂质的熔点低,双分子层在正常体温下呈液态,具有一定的流动性,但一般仅允许同一分子层内的脂质分子横向运动,相互交换位置。

脂质双分子层中分散镶嵌着多种蛋白质分子(包括:识别蛋白质、酶、受体蛋白质、转运蛋白质、离子通道和细胞骨架蛋白等),以  $\alpha$ -螺旋或球形蛋白质形式存在。细胞膜所具有的各种功能,在很大程度上决定于膜上的蛋白质的功能;细胞和周围环境间进行的物质、能量和信息交换,也大都与膜上的蛋白质分子有关。除蛋白质外,细胞膜还含有少量糖类,它们以共价键的形式和膜的脂质或蛋白质结合,形成糖脂或糖蛋白。这些糖链依据所含的单糖排列顺序的特异性,可作为其所在细胞或所结合的蛋白质的特异性标志,如作为抗原决定簇、受体的可识别区等。

#### 二、细胞膜的跨膜物质转运功能

几种常见的跨膜物质转运形式如下:

##### (一) 单纯扩散

扩散(diffusion)是指两种不同浓度的同种物质的溶液相邻地放在一起,则高浓度区域中的溶质分子将向低浓度区域发生净移动。扩散通量指分子移动量的大小,指某种物质在每秒钟内通过每平方厘米假想平面的摩尔或毫摩尔数。扩散通量与所观察平面两侧溶质的浓度差及离子移动所形成的电场力成正比。在生物体系中,某一物质跨膜扩散通量的大小,还取决于这些物质脂溶性的程度以及该物质通过膜的难易程度,即膜对该物质的通透性。靠单纯扩散方式进出细胞膜的物质主要是氧和二氧化碳等气体分子。

## (二) 易化扩散

不溶于脂质或脂溶性差的物质不能自由通过细胞膜脂质双分子层,但在特殊的膜蛋白质“帮助”下,它们也能以很快的速度顺浓度梯度或(和)电势梯度转运。这种转运方式称为易化扩散(facilitated diffusion)。可分为:以载体为中介的易化扩散和以通道为中介的易化扩散,见表 1-2:

表 1-2 通道介导的易化扩散与载体介导的易化扩散比较

|      | 通道介导的易化扩散                                  | 载体介导的易化扩散           |
|------|--------------------------------------------|---------------------|
| 介导方式 | 借助于通道蛋白质的介导                                | 借助于载体蛋白质的介导         |
| 转运方向 | 顺浓度梯度或电位梯度进行                               | 顺浓度梯度进行             |
| 转运速率 | 快(106~108 个离子/秒)                           | 慢(103~105 个离子/秒)    |
| 特 性  | 离子通道具有离子选择性和门控特性                           | 载体与溶质结合有化学结构特异性     |
| 特 点  | ①相对特异性,特异性无载体蛋白质;②通道的导通有开放和关闭两种不同状态;③无饱和现象 | ①结构特异性;②竞争性抑制;③饱和现象 |
| 举 例  | 带电离子 $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 的快速移动      | 葡萄糖、氨基酸等进出细胞        |

## (三) 主动转运

主动转运是指细胞通过本身某种耗能过程将某种物质的分子或离子由膜的低浓度一侧移向高浓度一侧的过程。主动转运包括:原发性主动转运和继发性主动转运。原发性主动转运(primary active transport)是由三磷酸腺苷(ATP)直接供能的逆浓度差的转运方式。 $Na^+-K^+-ATP$  酶(钠泵)是目前研究得最清楚的原发性主动转运。钠泵是镶嵌在膜的脂质双分子层中的一种特殊蛋白质分子,具有 ATP 酶的活性,可以分解 ATP,使之释放能量,并利用此能量进行  $Na^+$  和  $K^+$  的转运。一般生理情况下,每分解一分子 ATP,使 3 个  $Na^+$  移出膜外,同时 2 个  $K^+$  移入膜内。钠泵活动保持  $Na^+$ 、 $K^+$  在细胞内外不均衡分布的生理意义在于它能够建立起一种势能贮备,供细胞的其他耗能过程来利用。人体除钠泵外,还有钙泵、 $H^+-K^+$  泵等。继发性主动转运(secondary active transport)是由 ATP 间接供能的逆浓度差转运方式。它是利用钠泵活动形成的势能贮备(细胞内、外离子的浓度差),来完成其他物质逆浓度差的跨膜转运。原发性主动转运和继发性主动转运比较见表 1-3:

表 1-3 原发性主动转运和继发性主动转运比较

|      | 原发性主动转运                   | 继发性主动转运                                    |
|------|---------------------------|--------------------------------------------|
| 转运方向 | 逆浓度梯度或电位梯度                | 逆浓度梯度或电位梯度                                 |
| 是否耗能 | 必须消耗能量                    | 必须消耗能量                                     |
| 能量来源 | 钠泵分解 ATP 供能,直接利用 ATP 分解供能 | 来自 $Na^+$ 在膜两侧的浓度势能差,间接利用钠泵分解 ATP 的能量      |
| 举 例  | $Na^+$ 移出胞外, $K^+$ 移入胞内   | 葡萄糖、氨基酸在小肠和肾小管的吸收,甲状腺上皮细胞聚碘, $Na^+-H^+$ 交换 |

## (四) 出胞与入胞式物质转运

某些大分子物质或固态、液态的物质团块,通过膜的更复杂的结构和功能改变,使之

进出细胞,分别称之为出胞和入胞,见表 1-4:

表 1-4 出胞和入胞作用比较

| 出 胞                                                 | 入 胞                                                               |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 多见于细胞的分泌活动:①内分泌腺细胞将激素分泌到细胞外液;②外分泌腺细胞将酶原、黏液分泌到腺管的管腔中 | 见于细胞外某些团块物质进入细胞的过程:①部分多肽类激素、抗体、运铁蛋白进入细胞;②病毒(流感、脊髓灰质炎)、大分子营养物质进入细胞 |

## 第二节 细胞的跨膜信号转导功能

### 一、跨膜信号转导概念

不同形式的外界信号(激素、神经传递等化学信号分子,或机械、电等)作用于细胞时,通过引起膜结构中一种或数种特殊蛋白质分子的变构作用,将外界环境变化的信息以新的信号形式传递到膜内,再引发被作用细胞即靶细胞相应的功能改变,包括细胞出现电反应或其他功能改变,这一过程称为跨膜信号转导或跨膜信号传递。

### 二、离子通道蛋白介导的跨膜信号转导方式

#### (一) 化学门控通道

在神经-骨骼肌接头的运动终板膜上存在着 N 型乙酰胆碱(Ach)受体。它是由 4 种不同的亚单位组成的 5 聚体蛋白质,总分子量约为 290 kd;每种亚单位都由一种 mRNA 编码,所生成的亚单位在膜结构中通过氢键等非共价键式的相互吸引,形成一个结构为  $\alpha_2\beta\gamma\delta$  的梅花状通道样结构。由于这种通道样结构只有在其中部分亚单位同 Ach 分子结合时才开放,因而属于化学门控通道或配体门控通道。配体一般指能与受体分子特异性结合的生物活性分子。化学门控通道主要分布在肌细胞终板膜、神经细胞的突触后膜以及某些嗅、味感受细胞的膜中,使所在膜产生终板电位、突触后电位以及感受器电位等局部电反应。因化学门控通道具有受体功能,也称它们为通道型受体。

#### (二) 电压门控通道

主要分布在神经轴突和骨骼肌、心肌细胞的一般质膜中,具有同化学门控通道类似的分子结构,但控制这类通道开放与关闭的因素是通道所在膜两侧的跨膜电位变化。

#### (三) 机械门控通道

许多细胞表面膜还存在能感受机械性刺激并引起细胞功能改变的通道样结构。此通道具有速度快、对外界刺激反应的位点局限、在体内数量较少的特点。

### 三、G 蛋白耦联受体介导的跨膜信号转导方式

激素类物质作用于相应的靶细胞时,先同膜表面特异性受体结合,然后通过一种称为  $G_s$  的 G 蛋白(兴奋性 G 蛋白)中介,激活作为效应器酶的腺苷酸环化酶,使胞浆中的 ATP 分解,引起膜内侧胞浆中环磷酸腺苷(cAMP)含量的增加(有时是减少),实现激素对细胞内功能的调节。外来化学信号激素看作第一信使,cAMP 称作第二信使。这种形式的跨膜信号转导具有效应出现较慢、反应较灵敏、作用较广泛的特点。

目前发现有相当数量的外界刺激信号作用于膜受体后,可以通过一种称为  $G_o$  的 G 蛋白,再激活一种称为磷脂酶 C 的膜效应器酶,以膜结构中称为磷脂酰肌醇的磷脂分子为间接底物,生成两种分别称为三磷酸肌醇( $IP_3$ )和二酰甘油(DG)的第二信使物质,影响细胞内过程,完成跨膜信号转导。

#### 四、酪氨酸激酶受体介导的跨膜信号转导

一些肽类激素如胰岛素作用于相应的靶细胞时,通过细胞膜中一类称作酪氨酸激酶受体来完成跨膜信号转导。

### 第三节 细胞的跨膜电变化

神经和骨骼肌细胞的生物电现象:兴奋性(excitability)是可兴奋组织在受刺激时产生生物电(动作电位)的能力,而兴奋(excitation)就是指产生了动作电位。

#### 一、单一细胞的跨膜静息电位和动作电位

静息电位(resting potential)是指细胞未受刺激时存在于细胞膜内外两侧的电位差。静息电位表现为膜内较膜外为负。

一般将细胞安静时膜两侧保持的内负外正的状态称为膜的极化(polarization)。当膜电位向膜内负值加大的方向变化时,称为膜的超极化(hyperpolarization);相反,膜电位向膜内负值减小的方向变化,称为膜的去极化(depolarization);细胞受刺激后先发生去极化,再向膜内为负的静息电位水平恢复,称为膜的复极化(repolarization)。动作电位(action potential)是指膜受刺激后在原有的静息电位基础上发生的一次膜两侧电位的快速的倒转和复原,亦即先出现膜的快速去极化而后又出现复极化。

当神经纤维在安静状况下受到一次短促的刺激,只要刺激达到一定的强度,将会看到膜内原来存在的负电位迅速消失,进而变成正电位,即膜内电位在短时间内由原来的  $-90 \sim -70\text{mV}$  变到  $+20 \sim +40\text{mV}$  的水平,由原来相对的内负外正变为内正外负。这样,整个膜内外电位变化的幅度应是  $90 \sim 130\text{mV}$ ,这构成了动作电位变化曲线的上升支。如果计算这时膜内电位由零值变正的数值,则应在整个幅值中减去膜内电位由负上升到零的数值,约为  $35\text{mV}$ ,称为超射值。在描记的图形上表现为一次短促而尖锐的脉冲样变化,常把这种构成动作电位主要部分的脉冲样变化称为锋电位。在锋电位下降支最后恢复到静息电位水平以前,膜两侧电位还要经历一些微小而较缓慢的波动,称为后电位,一般是先有一段持续  $5 \sim 30\text{ms}$  的负后电位,再出现一段延续更长的正后电位。

动作电位或锋电位的产生是细胞兴奋的标志,它只在外加刺激达到一定强度时才能出现。动作电位在受刺激部位产生后,还可沿着细胞膜向周围传播,而且传播的范围和距离并不因原初刺激的强弱而有所不同。这种在同一细胞上动作电位大小不随刺激强度和传导距离而改变的现象,称作“全或无”现象。

#### 二、生物电现象的产生机制

静息状态下,细胞膜两侧离子的分布是不均匀的。

1. 细胞膜内的  $K^+$  浓度是膜外的 30 倍,而  $Na^+$ 、 $Cl^-$  的细胞膜外浓度分别是细胞膜

内的 12、30 倍。膜内的负离子主要以大分子为主,如蛋白质。

2. 细胞对各种离子的通透性是具有选择性的,如静息状态下对  $K^+$  的通透性最大,对  $Na^+$  的通透性小,对蛋白质基本无通透性。因此导致  $K^+$  的外移、几乎没有  $Na^+$  的内移,达到平衡后,使膜内外形成外正内负的电位差,就是静息电位。不同的细胞其静息电位值不同。

动作电位的形成机制:

(1) 上升支的形成:能引起动作电位产生的最小刺激强度称为阈强度(threshold intensity),该刺激称为阈刺激。高于或低于阈强度的刺激分别称为阈上刺激或阈下刺激。当细胞受到阈刺激或阈上刺激,膜上的  $Na^+$  通道被激活,由于细胞外液中的  $Na^+$  浓度高于膜内, $Na^+$  内流时膜内正电荷增加。当膜电位变到某一数值时能引起  $Na^+$  的再生性内流,这种能使  $Na^+$  通道大量开放的临界膜电位称为阈电位(threshold membrane potential)。随着  $Na^+$  的大量内流,膜迅速去极化。由于膜外  $Na^+$  较高的浓度势能, $Na^+$  在膜内负电位减少到零时仍可继续内流,直到内流  $Na^+$  形成的电位差足以对抗  $Na^+$  由于膜外高浓度而形成的内流趋势时, $Na^+$  通道关闭, $Na^+$  内流停止。此时存在的电位差即  $Na^+$  的平衡电位,等于超射值。

(2) 下降支的形成:当去极化完毕后  $Na^+$  通道关闭,此时  $K^+$  通道开放, $K^+$  顺浓度差外流,直到回到静息电位水平。在复极的晚期,由于钠-钾泵的运转可导致超极化的正后电位。

### 三、局部兴奋及其特性

阈下刺激能引起该段膜中所含  $Na^+$  通道的少量开放,这时少量  $Na^+$  内流造成的去极化和电刺激造成的去极化叠加起来,在受刺激的膜局部出现一个较小的去极化,称为局部反应或局部兴奋。动作电位和局部兴奋比较见表 1-5:

表 1-5 动作电位和局部兴奋的区别

|    | 动作电位                  | 局部兴奋(局部电位)                                         |
|----|-----------------------|----------------------------------------------------|
| 刺激 | 阈上刺激引起                | 阈下刺激引起                                             |
| 结果 | 导致该细胞去极化,产生动作电位       | 导致受刺激的膜局部出现一个较小的膜的去极化,不能发展为动作电位                    |
| 特点 | ①“全或无”现象;②脉冲式传导;③时间短暂 | ①不是“全或无”的;②电紧张扩布;③没有不应期,可以叠加;包括时间总和及空间总和           |
| 原理 | 详见上文解释                | 是 $Na^+$ 内流所致,只是阈下刺激时, $Na^+$ 通道开放的数目少, $Na^+$ 内流少 |

### 四、兴奋在同一细胞上的传导机制

如兴奋在无髓神经纤维上的传导方式,某一小段纤维因受到足够强的外加刺激而出现动作电位,该处出现了膜两侧电位的暂时性倒转,由静息时的内负外正变为内正外负,但和该段神经相邻接的神经段仍处于安静时的极化状态;于是在已兴奋的神经段和与它相邻的未兴奋的神经段之间,由于电位差的出现而发生电荷移动,称为局部电流(local

current), 它的运动方向是: 在膜外的正电荷由未兴奋段移向已兴奋段, 而膜内的正电荷由已兴奋段移向未兴奋段。结果造成未兴奋段膜内电位升高而膜外电位降低, 亦即引起该处膜的去极化; 当局部电流的出现使邻接的未兴奋的膜去极化到阈电位时, 也会使该段出现它自己的动作电位。这就是说, 所谓动作电位的传导, 实际是已兴奋的膜部分通过局部电流“刺激”了未兴奋的膜部分, 使之出现动作电位。

兴奋在有髓神经纤维上的传导方式, 当有髓纤维受到外来刺激时, 动作电位只能在邻近刺激点的郎飞结处产生, 构成髓鞘主要成分的脂质是不导电或不允许带电离子通过的, 而局部电流也只能发生在相邻的郎飞结之间, 其外电路要通过髓鞘外面的组织液, 这就使动作电位的传导表现为跨过每一段髓鞘而在相邻的郎飞结处相继出现, 称为兴奋的跳跃式传导(saltatory conduction)。跳跃式传导时的兴奋传导速度比无髓纤维或肌细胞的传导速度快得多。

## 第四节 肌细胞的收缩功能

### 一、骨骼肌细胞收缩的引起及收缩机制

#### (一) 神经-骨骼肌接头处的兴奋传递

当神经末梢处有神经冲动传来时, 引起该处膜的  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放, 启动囊泡的移动, 促使囊泡膜与轴突膜融合, 并在融合处出现裂口, 使囊泡中的 Ach 全部进入接头间隙。每个囊泡中贮存的 Ach 量通常是相当恒定的, 而且当它们被释放时, 也是通过出胞作用, 以囊泡为单位倾囊释放, 被称为量子式释放(quantal release)。 $\text{Ca}^{2+}$  的进入量决定着囊泡释放的数目。当 Ach 分子通过接头间隙到达终板膜表面时, 立即同集中存在于该处的特殊化学门控通道分子结合, 导致通道开放。可允许  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  甚至少量  $\text{Ca}^{2+}$  同时通过; 主要是  $\text{Na}^+$  的内流和少量  $\text{K}^+$  外流, 其总的效果是使终板膜处原有的静息电位减小, 向零值靠近, 亦即出现一次较缓慢的膜的去极化, 称为终极电位(endplate potential)。由于终极电位的电紧张性扩布, 可使与之邻接的一般肌细胞膜去极化而使之达到阈电位, 激活该处膜中的电压门控性  $\text{Na}^+$  通道和  $\text{K}^+$  通道, 引发一次可沿整个肌细胞膜传导的动作电位。

#### (二) 骨骼肌细胞的微细结构

1. 肌原纤维和肌小节 每个肌细胞或肌纤维都包含大量直径为  $1\sim 2\mu\text{m}$  的纤维状结构, 称为肌原纤维(myofibril)。每条肌原纤维的全长都呈现规则的明、暗交替, 分别称为明带和暗带。在暗带中央, 有一段相对透明的区域, 称为 H 带; 在 H 带中央亦即整个暗带的中央, 又有一条横向的暗线, 称为 M 线。明带中央也有一条横向的暗线, 称为 Z 线(或 Z 盘)。肌原纤维上每一段位于两条 Z 线之间的区域, 称为肌小节(sarcomere)。肌小节的明带和暗带包含有更细的、纵向平行排列的丝状结构, 称为肌丝。暗带中含有的肌丝较粗, 直径约  $10\text{ nm}$ , 称为粗肌丝, 其长度与暗带相同。明带中的肌丝较细, 直径约  $5\text{ nm}$ , 称为细肌丝。它们由 Z 线结构向两侧明带伸出, 每侧的长度都是  $1.0\mu\text{m}$ , 它的游离端在肌小节总长度小于  $3.5\mu\text{m}$  的情况下, 必然有一段要伸入暗带, 和粗肌丝处于交错和重叠的状态; 如果由两侧 Z 线伸入暗带的细肌丝未能相遇而隔有一段距离, 这就形成了较透明的 H 带。

2. 肌管系统 肌管系统指包绕在每一条肌原纤维周围的膜性囊管状结构。这些囊

管状结构实际是由来源和功能都不相同的两组独立的管道系统所组成。一部分肌管的走行方向和肌原纤维相垂直,称为横管系统,简称 T 管。肌原纤维周围还有另一组肌管系统,就是纵管系统,也称肌浆网,简称 L 管;它们的走行方向和肌小节平行,但主要包绕每个肌小节的中间部分;在接近肌小节两端的横管时管腔出现膨大,称为终末池。每一横管和来自两侧肌小节的纵管终末池,构成所谓的三联管结构。

### (三) 骨骼肌细胞的兴奋-收缩耦联

在以膜的电变化为特征的兴奋过程和以肌纤维机械变化为基础的收缩过程之间,存在着某种中介性过程把两者联系起来,这一过程称为兴奋-收缩耦联(excitation-contraction coupling)。目前认为,它至少包括三个主要步骤:电兴奋通过横管系统传向肌细胞的深处;三联管结构处的信息传递;肌浆网(即纵管系统)中的  $\text{Ca}^{2+}$  释放入胞浆以及  $\text{Ca}^{2+}$  由胞浆向肌浆网的再聚积。肌肉安静时肌浆中的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度低于  $10^{-7} \text{mol/L}$ ,但在膜开始去极化后  $1\sim 5 \text{ms}$  内升高到  $10^{-5} \text{mol/L}$  的水平,亦即增高 100 倍之多。当肌膜上的电变化沿横管系统到达三联管部分时,一定有某种因子把横管膜上发生的变化传递给了相距不远的肌浆网膜上的类似  $\text{Ca}^{2+}$  通道的结构,引起后者分子变构,使通道开放,于是肌浆网内高浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  就不需耗能而靠易化扩散进入肌浆,到达肌丝区。对于三联管处的这一信号转导过程,据研究,横管膜上有一种类型的钙通道,它在胞浆侧的肽链结构正好和终末池膜(即肌浆网膜的延续部分)上另一种钙通道在胞浆侧的肽链部分两两相对。在骨骼肌,前者可能对后者的通道开口起着堵塞作用,只有当到达横管膜上的电信号引起该膜中的钙通道出现变构时,才会使堵塞消除而使终末池中的  $\text{Ca}^{2+}$  大量进入胞浆,引起肌丝滑行。在肌浆中,  $\text{Ca}^{2+}$  增高的情况下,钙泵可以分解 ATP 获得能量,将  $\text{Ca}^{2+}$  在逆浓度差的情况下由肌浆转运到肌浆网内腔中去。由于肌浆中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的降低,和肌钙蛋白结合的  $\text{Ca}^{2+}$  解离,引起肌肉舒张。

### (四) 骨骼肌收缩的分子机制

滑行学说(sliding theory)的主要内容是:肌肉收缩时肌纤维的缩短,在肌细胞内并无肌丝或它们所含的蛋白质分子结构的缩短,而只是由于细肌丝向粗肌丝之间滑行的结果。

肌丝滑行的基本过程是:当肌细胞上的动作电位引起肌浆中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时,肌钙蛋白结合了足够数量的  $\text{Ca}^{2+}$ ,引起肌钙蛋白分子构象的某些改变,这种改变“传递”给原肌凝蛋白,其结果是使原肌凝蛋白的双螺旋结构发生某种扭转,把安静时阻止肌纤蛋白和横桥相互结合的因素除去,导致两者的结合和横桥向 M 线方向的扭动,把细肌丝拉向 M 线的方向,继而出现横桥同细肌丝上新位点的再结合及再扭动,如此反复进行,肌细胞缩短。与横桥移动相伴随的是 ATP 的分解和化学能向机械功的转换,是肌肉收缩的能量来源。能参与循环的横桥数目以及横桥循环的进行速率,则是决定肌肉缩短程度、缩短速度以及所产生张力的关键因素。

## 二、骨骼肌收缩的外部表现和力学分析

前负荷(preload)指在肌肉收缩前就加在肌肉上的负荷。前负荷使肌肉在收缩前就处于某种程度的被拉长的状态,使它具有一定的长度,称为初长度。后负荷(afterload)指在肌肉开始收缩时才能遇到的负荷或阻力,它不增加肌肉的初长度,但能阻碍收缩时肌肉的缩短。后负荷如果超过肌肉收缩所能产生的最大张力,肌肉收缩时不再表现缩短,这种不出现肌肉长度变短而只有张力增加的收缩过程,称为等长收缩(isometric contraction)。

## 第三章 血 液

血液(blood)是由液态的血浆(plasma)和混悬于血浆中的血细胞(blood cell)组成的流体组织,在心血管系统内循环流动。血液具有物质运输、营养、缓冲、信号传输、调节体温、参与机体免疫及防御、参与血液凝固和抗凝血等功能。

### 第一节 血液的组成和理化特性

#### 一、血液的基本组成和血量

血量占体重的7%~8%,由血细胞和血浆组成。血细胞包括红细胞、白细胞和血小板;血细胞在全血中所占的容积百分比称为血细胞比容(hematocrit),而血细胞中99%为红细胞,故也常称为红细胞比容。成年男性为40%~50%,成年女性为37%~48%,新生儿约为55%。但在全身各类血管中,红细胞比容的数值有微小差异。

#### 二、血浆的化学成分

血浆由无机盐、蛋白质和水组成。

#### 三、血液的理化特性

1. 血液的比重 正常人全血的比重为1.050~1.060。
2. 血液的黏度 液体的黏滞性(viscosity)是由于液体分子的内摩擦形成的。全血的黏度主要决定于所含的红细胞数,血浆的黏度主要决定于血浆蛋白质的含量。
3. 血浆渗透压 渗透压的高低与溶质颗粒数目的多少呈正比,而与溶质的种类及颗粒的大小无关。正常人血浆渗透压约为300 mmol/L。

血浆的渗透压主要来自溶解于其中的晶体物质,特别是电解质;由晶体物质所形成的渗透压称为晶体渗透压(crystal osmotic pressure),其80%来自 $\text{Na}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ 。由蛋白质所形成的渗透压称为胶体渗透压(colloid osmotic pressure)。血浆胶体渗透压主要来自白蛋白,血浆胶体渗透压对血管内外的水平衡有重要作用。细胞外液的晶体渗透压的相对稳定,对保持细胞内外的水平衡极为重要。

在临床医疗或生理实验使用的各种溶液中,其渗透压与血浆渗透压相等的称为等渗溶液;高于或低于血浆渗透压的则相应地称为高渗或低渗溶液。能使悬浮于其中的红细胞保持正常体积和形状的盐溶液,称为等张溶液(isotonic solution)。